

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Anatomofisiopatologia do Sistema Mucociliar das Vias Aéreas

Maria Miguel Amaral dos Santos Figueiredo



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Anatomofisiopatologia do Sistema Mucociliar das Vias Aéreas

Maria Miguel Amaral dos Santos Figueiredo

Orientado por:

Dr. Marco Simão

Maio'19

Resumo

O sistema mucociliar é um importante mecanismo de defesa das vias aéreas, constantemente expostas a uma ampla variedade de agentes potencialmente nocivos. Através do movimento ciliar, partículas inaladas aprisionadas na camada de muco, são transportadas para fora das vias aéreas. A eficácia do sistema de depuração mucociliar depende do normal funcionamento ciliar e composição do muco.

Processos que comprometem este modo essencial de protecção tendem a resultar numa eliminação deficiente de secreções e agentes patogénicos, tornando as vias aéreas vulneráveis a um ciclo vicioso de obstrução e infecção.

O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral atualizada da anatomia e fisiopatologia do sistema de depuração mucociliar das vias aéreas, demonstrando as consequências deletérias de deficiências neste sistema e o seu consequente contributo para o desenvolvimento e progressão de doenças crónicas das vias aéreas, através da abordagem sintática da Discinesia Ciliar Primária (DCP), Fibrose Quística (FC), Rinossinusite Crónica (RSC) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).

Palavras-chave:

Sistema Mucociliar; Cílios; Muco; Discinesia Ciliar Primária (DCP), Fibrose Quística (FC), Rinossinusite Crónica (RSC) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

Abstract

Mucociliary clearance system is an important defense mechanism of the respiratory airways, constantly exposed to an ample variety of potentially noxious agents.

The cilia of the respiratory tract beat in a synchronized manner propelling mucus as well as substances trapped within the mucus layer out of the airways. The efficiency of the mucociliary system depends on the function of cilia and the composition of the mucus layer.

Processes that compromise this essential protection mechanism tend to result in a deficient elimination of secretions and pathogens, making the airways vulnerable to a vicious cycle of obstruction and infection.

The goal of this review is to provide an updated overview of the anatomy and pathophysiology of the mucociliary clearance system, presenting the deleterious consequences of deficiencies in this system and its contribution to the development and progression of chronic disease of the airways, through the syntactic approach of the: Primary Cilia Dyskinesia, Cystic Fibrosis, Chronic Rhinosinusitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Keywords:

Mucociliary Clearance; Cilia; Mucus; Primary Cilia Dyskinesia; Cystic Fibrosis; Chronic Rhinosinusitis; Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Índice

1. Introdução	6
2. Estrutura do Trato Respiratório	7
3. Epitélio Respiratório e Sistema Mucociliar	8
4. Componentes do Sistema Mucociliar	10
a. Cílios.....	10
b. Camada de muco	13
5. Aspectos fisiopatológicos.....	16
a. Disfunção ciliar	17
b. Disfunção muco	18
6. Disfunção do Sistema Mucociliar em Doenças.....	19
a. Discinesia Ciliar Primária (DCP)	20
b. Fibrose Quística (FQ).....	21
c. Rinossinusite crónica (CRS).....	22
d. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)	23
7. Conclusão	26

1. Introdução

Quando respiramos, agentes patogénicos e partículas com potencial nocivo, inevitavelmente atingem as vias aéreas, entrando em contacto directo com a mucosa respiratória, que se encontra revestida, das cavidades nasais aos bronquíolos, por epitélio pseudo-estratificado ciliado com células caliciformes e glândulas submucosas.¹

Em resposta a esta constante ameaça de infeção e inflamação, a fim de proteger o sistema respiratório, as vias aéreas desenvolveram um mecanismo primário de defesa, o sistema de depuração mucociliar.²

Os componentes funcionais deste sistema são: uma camada de muco, que retém as partículas inaladas; uma camada periciliar, que lubrifica a superfície celular e facilita o batimento ciliar; e os cílios da superfície das células ciliadas, cujo movimento coordenado permite transportar estas secreções das vias aéreas superiores posteriormente para a faringe ou das vias aéreas inferiores superiormente até à glote, sendo depois eliminadas pelo trato gastrointestinal.^{3,4}

A extrema importância do sistema de depuração mucociliar nesta primeira linha de defesa é claramente evidente em pacientes com anomalias relacionadas com este sistema, como doentes com Discinesia Ciliar Primária e com Fibrose Quística, que tipicamente apresentam infeções sinopulmonares recorrentes.²

Disfunções do sistema mucociliar são também parte central da patogénese de doenças frequentes das vias aéreas superiores e inferiores, nomeadamente da Rinossinusite Crónica e da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, respectivamente; pelo que um melhor conhecimento deste sistema pode beneficiar seriamente a abordagem destas doenças com tão elevado peso nos cuidados de saúde.⁵

Desta forma, a maior parte do conhecimento atual sobre o funcionamento e a importância do sistema de depuração mucociliar é proveniente de estudos destinados a explorar a patogénese de doenças crónicas das vias aéreas.⁶

Recentemente, a informação e compreensão da composição e função deste essencial mecanismo de defesa tem aumentado, pelo que o objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral atualizada da anatomia e fisiopatologia do sistema mucociliar das vias aéreas, exemplificando as consequências de deficiências neste sistema, através da abordagem de doenças inflamatórias crónicas das vias aéreas, nomeadamente da Discinesia ciliar primária (DCP), Fibrose Quística (FQ), Rinossinusite Crónica (RSC) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).

2. Estrutura do Trato Respiratório

O sistema respiratório pode ser dividido em duas partes:

O trato respiratório superior (ou via aérea superior) que inclui o nariz, os seios perinasais, a cavidade oral, a faringe e a porção da laringe acima das cordas vocais; constitui a porta de entrada para a zona de condução do trato respiratório e desempenha um papel importante na captura e remoção de partículas inaladas.

As vias aéreas inferiores (ou trato respiratório inferior) incluem a continuação da zona de condução formada pela porção da laringe abaixo das cordas vocais, traqueia e dentro dos pulmões, brônquios e bronquíolos; e a zona respiratória formada pelos bronquíolos respiratórios, dutos alveolares e alvéolos.³

O trato respiratório encontra-se constantemente exposto a diferentes agentes nocivos que entram em contato direto com a mucosa das vias aéreas, constituída por epitélio pseudo-estratificado, cilíndrico ciliado, com células caliciformes, sustentado por uma lâmina própria de colagénio contendo glândulas serosas e mucosas. Nas pequenas vias aéreas inferiores (<2mm de diâmetro interno), o epitélio transita progressivamente para um epitélio mais curto e menos ciliado, simples cuboide, no qual as células de Clara substituem as células secretoras de muco. A região alveolar é composta principalmente por células epiteliais alveolares tipo I, envolvidas no processo das trocas gasosas, e tipo II, que secretam surfactante.^{3,7}

Esta camada epitelial continua das vias aéreas funciona com uma barreira Física, Secretora e Reguladora especializada. As células epiteliais formam uma barreira física vital com o ambiente externo, contra bactérias e vírus, alérgenos, partículas de poeira e poluentes atmosféricos; e fornecem uma função antimicrobiana através da produção de muco, imunoglobulinas e defensinas. Desempenham, ainda, um papel regulador e pró-inflamatório através da liberação de enzimas degradadoras de neuropeptídeos, endotelina, óxido nítrico, TGF- β , metabólitos de ácido araquidónico e citocinas.⁸

O epitélio das vias áreas é, assim a primeira linha de defesa das vias aéreas e pulmão, protegendo o sistema respiratório através de vários mecanismos de defesa, dos quais se destaca o sistema de depuração mucociliar.⁸

3. Epitélio Respiratório e Sistema Mucociliar

A mucosa respiratória, é constituída por um epitélio pseudo-estratificado, colunar ciliado, formado por 4 principais tipos de células: células ciliadas, que são o tipo de célula predominante e cujo movimento dos cílios é essencial para o transporte mucociliar; células não-ciliadas; células caliciformes, que secretam muco juntamente com glândulas da submucosa; e células basais, algumas das quais são consideradas células-tronco adultas (são células progenitoras das células especializadas do epitélio).^{5,8}

Este epitélio é revestido por uma camada periciliar e uma camada de muco que formam barreiras críticas, fortificadas pelas células ciliadas que se alinham através de junções apertadas.⁵

Embora o epitélio das vias aéreas contenha diferentes tipos de células, as células ciliadas e as células secretoras no epitélio superficial, juntamente com as glândulas submucosas, são as que contribuem diretamente para a função mucociliar, através do movimento dos cílios e da produção de muco, respetivamente.⁷

Desta forma, por meio do sistema de depuração mucociliar, os cílios transportam o muco secretado que recobre o epitélio respiratório, com substâncias inaladas nele aprisionadas, até ao trato gastrointestinal, onde são eliminadas. Este mecanismo integrado e coordenado é o principal meio pelo qual as vias aéreas eliminam agentes patogénicos inalados.⁹

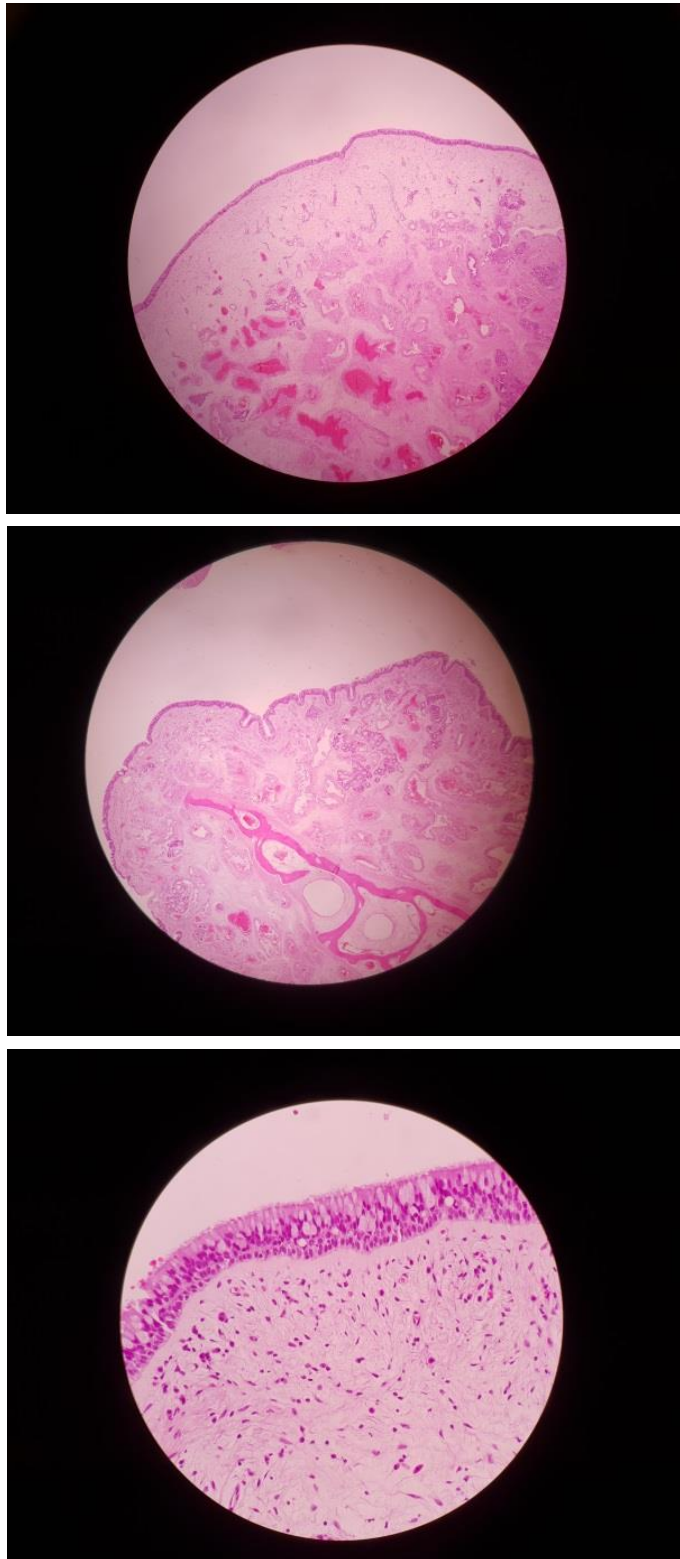


Figura 1: Corte histológico de um corneto inferior, corado com hematoxilina-eosina que evidencia a estrutura da mucosa nasal. Nos vários cortes observam-se: a lamina óssea do corneto, a estrutura da sub-mucosa e da mucosa, os plexos vasculares, as glândulas submucosas, o epitélio ciliado com células caliciformes.- *Imagens cedidas pela Clínica Universitária de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Lisboa*

4. Componentes do Sistema Mucociliar

A superfície das vias aéreas é revestida por células epiteliais ciliadas e coberta por uma camada de líquido superficial que possui dois componentes, uma camada de muco que retém partículas inaladas e agentes patogénicos; e uma camada periciliar de baixa viscosidade que lubrifica a superfície das vias aéreas e facilita o movimento ciliar para uma limpeza eficiente do muco. A interação coordenada destes componentes na superfície do trato respiratório resulta no sistema de depuração mucociliar.³

a. Cílios

Nos seres humanos, os cílios revestem o trato respiratório, incluindo os seios perinasais e o ouvido médio; e ainda os ductos eferentes no homem, as Trompas de Falópio na mulher e epêndima do cérebro.²

Os cílios respiratórios, ao baterem de maneira coordenada e rítmica, limpam as vias aéreas superiores e inferiores de agentes patogénicos e de detritos ambientais aprisionados na camada de muco. Os cílios são, assim, os propulsores do transporte mucociliar.

Cada célula epitelial contém 50 a 200 cílios com um comprimento de 5-7 μm e diâmetro de 0,2 a 0,3 μm , numa quantidade de 10^9 cílios por cm^2 de via aérea, variando a sua concentração nas diferentes porções desta.^{1,2,9}

Os cílios são organelos cilíndricos que se projetam da superfície apical das células epiteliais ciliadas,¹⁰ a partir de corpos basais atracados na membrana plasmática, até ao líquido superficial das vias aéreas, com as pontas dos cílios alcançando a camada de muco.³

Cada cílio consiste num feixe de microtúbulos interconectados, denominado axonema, numa estrutura clássica de “9+2”, que compreende um par de microtúbulos centrais e nove pares de microtúbulos periféricos.² Cada par de microtúbulos é constituído por uma unidade A, um círculo completo de 13 subunidades de tubulina e uma B, um círculo incompleto de 10 subunidades de tubulina. Esta estrutura é consistente entre todos os cílios móveis do epitélio respiratório.³

Raios radiais projetam-se dos pares periféricos em direção ao par central, desempenhando um papel tanto na estabilidade mecânica do axonema como na regulação da atividade ciliar.³ A conexão entre os vários microtúbulos periféricos é obtida pela nexina, e todos os microtúbulos periféricos possuem braços de dineína internos e externos que têm papel na atividade ciliar basal estimulada por ATP e na sua regulação.^{1,5}

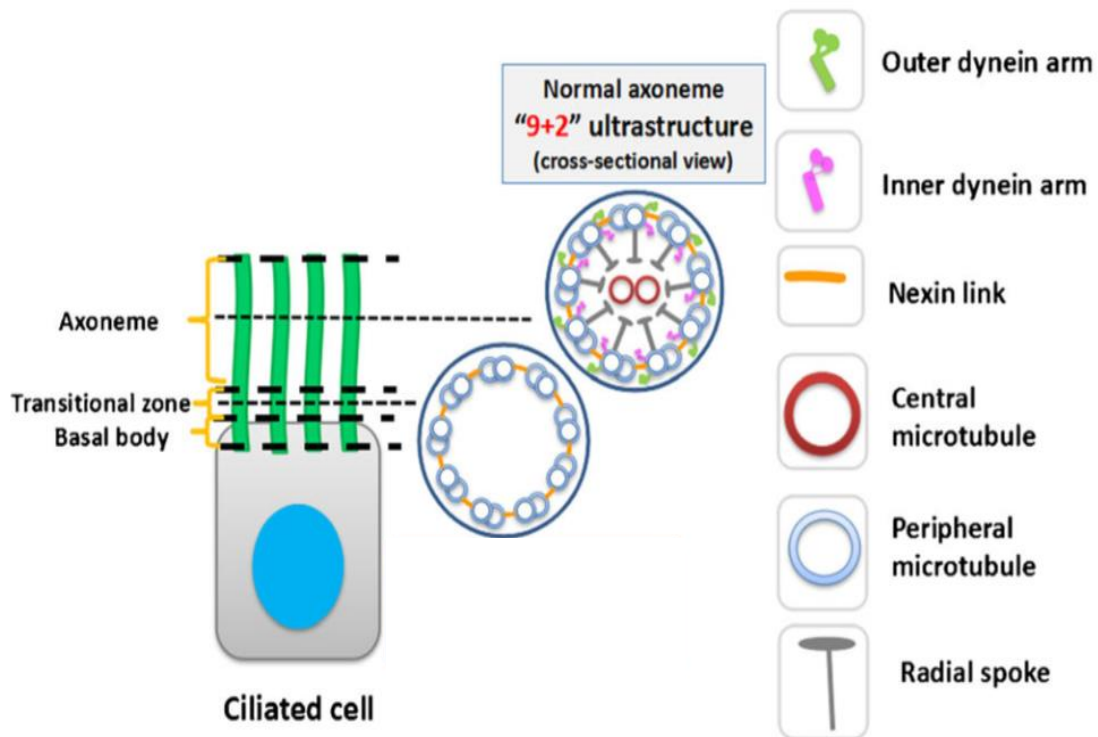


Figura 2: Diagrama esquemático de células ciliadas e cílios respiratórios.

Os cílios móveis são conjuntos de microtúbulos que se reúnem por meio do alongamento do axonema a partir de corpos basais atracados à membrana plasmática apical de células ciliadas. A ultra-estrutura típica do axonema dos cílios respiratórios compreende um par de microtúbulos centrais e nove pares de microtúbulos periféricos ("9+2"). Os raios radiais conectam os microtúbulos centrais e periféricos, enquanto as ligações de nexina conectam dois microtúbulos periféricos adjacentes. Os braços de dineína externa e interna estão localizados nos microtúbulos periféricos.⁵

O movimento ciliar é alimentado pela hidrólise da adenosina trifosfato pela adenosina trifosfatase (ATPase) que está localizada nos braços de dineína⁵, produzindo um movimento ciliar com um golpe eficaz e um golpe de recuperação dentro do mesmo plano³. Os cílios entram em contato com a camada de muco das vias aéreas durante o golpe para a frente, transmitindo uma força direcional à camada de muco sobrejacente; passando por baixo desta camada durante o golpe para trás, não havendo movimento efetivo de muco nesta fase; resultando no final, num movimento efetivo do muco para a frente⁵. Este processo cria, assim, um transporte unidirecional da camada externa de muco, ao mesmo tempo em que mistura verticalmente toda a camada, aumentando a eficiência do aprisionamento de detritos e microrganismos inalados.⁹

De uma forma que ainda não está totalmente compreendida, os cílios coordenam notavelmente este movimento, sincronicamente com os cílios circundantes das células próximas, e metacronicamente com grupos de cílios progressivamente mais distantes, para gerar um movimento fluente e unificado, que transporta a camada de muco, num padrão reproduzível.⁹ Tão importante quanto a capacidade de cílios microscópicos criarem ondas coordenadas e impulsionarem o muco, é a sua capacidade de orientar o movimento e direcionar o muco para o seu destino anatômico macroscópico.¹⁰

A frequência e padrão do movimento ciliar são métricas importantes que refletem a motilidade ciliar, sendo a frequência do movimento ciliar basal entre 12 a 16 Hz. O envelhecimento e a temperatura mais baixa correlacionam-se negativamente com a frequência de batimento ciliar, enquanto valores mais altos de pH e de concentrações de monofosfato cíclico de adenosina intracelular a aumentam.⁵ A atividade ciliar varia em resposta a uma grande variedade de estímulos mecânicos, químicos, hormonais, térmicos e pH.⁹

Fatores ciliares que afetam a taxa de depuração mucociliar incluem o número e o comprimento dos cílios, a coordenação do batimento ciliar, e a frequência e amplitude do movimento ciliar; que juntos determinam a mobilidade máxima das pontas dos cílios e, por consequência, a velocidade da camada de muco. No entanto, é importante destacar que batimentos ciliares hipercinéticos não implicam necessariamente uma melhoria das taxas de depuração mucociliar, uma vez que a falta de coordenação pode afetar gravemente o transporte ciliar.³

Em suma, a função dos cílios no trato respiratório é bater de uma maneira sincronizada, e desta forma, impulsionar o muco, bem como substâncias nele aprisionadas, para fora das vias aéreas.²

b. Camada de muco

Além das numerosas células ciliadas, o revestimento epitelial das vias aéreas consiste principalmente em células secretoras (células caliciformes) que, juntamente com as glândulas submucosas, segregam diferentes moléculas antimicrobianas (defensinas, lisozima e IgA), moléculas imunomoduladoras (citocinas) e grandes glicoproteínas denominadas mucinas, que se ligam a quantidades consideráveis de água, formando-se assim, o gel deformável conhecido como muco.²

Em indivíduos saudáveis, este muco que recobre as vias aéreas contém 97% de água e 3% de sólidos, dos quais as mucinas constituem cerca de 30% (o restante são proteínas não mucinas; lípidos; sais e detritos celulares).²

Assim, os principais constituintes macromoleculares da camada de muco são as glicoproteínas de mucina, que são críticas para a defesa local das vias aéreas.¹¹ Existem vários tipos de mucinas com diferentes funções e localizações, codificadas pelos *genes MUC*,³ das quais se destacam duas classes expressas nas vias aéreas: as *mucinas formadoras-de-gel* (predominantemente *MUC 5AC*, *MUC 5B* expressas tipicamente pelas células caliciformes e pelas células das glândulas submucosas, respectivamente) que são secretadas e polimerizam para formar gel, e são responsáveis pela propriedade viscoelástica do muco; e as *mucinas associadas-à-membrana* (*MUC 1*, *MUC 4*, *MUC 16* e *MUC 20*, são grandes glicoproteínas transmembranares presentes na superfície apical do epitélio das vias aéreas).¹¹ A secreção de mucinas pode ser estimulada por muitos fatores, incluindo mediadores parácrinos e autócrinos, especialmente ATP.³

Este arranjo de mucinas *associadas-à-membrana* e mucinas *formadoras-de-gel* cria uma barreira na superfície das vias aéreas com duas camadas, uma camada periciliar e uma camada de muco, respectivamente.¹¹

A camada periciliar, composta por uma malha densa de *mucinas associadas-à-membrana* ligadas aos cílios e às microvilosidades epiteliais das vias aéreas, com uma altura aproximadamente igual à altura do cílio estendido (7µm), proporciona uma lubrificação eficiente para o movimento ciliar.¹¹ Forma, ainda, uma barreira osmótica que restringe o acesso de partículas da superfície celular, evitando que agentes patogênicos existentes no muco contactem com o epitélio e que glicoproteínas da camada de muco adiram ao glicocálice da membrana apical epitelial.²

Sobre esta, encontra-se uma camada de mucinas *formadoras-de-gel*, composta por *MUC5AC* e *MUC5B*, proteínas mucinas oligoméricas segregadas que retêm água e

formam um gel viscoelástico.¹¹ Graças à grande quantidade de água contida nesta camada de muco, serve também como um tampão para a camada periciliar, de modo a que esta possa manter o seu volume durante as variações fisiológicas da hidratação das vias aéreas, permitindo assim, manter a estabilidade periciliar, e consequentemente o movimento ciliar.²

As propriedades reológicas do muco, isto é, a capacidade de fluir e deformar em resposta a forças aplicadas para tal, e, portanto, a transportabilidade da camada de muco, são determinadas pela composição do muco e pelo seu estado de hidratação.³

O estado de hidratação é regulado principalmente pela exportação de Cloreto, através do regulador de condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR) e de canais de cloro ativados por Cálcio (CaCC); e pelo influxo de Sódio através do canal de sódio epitelial (ENaC).³

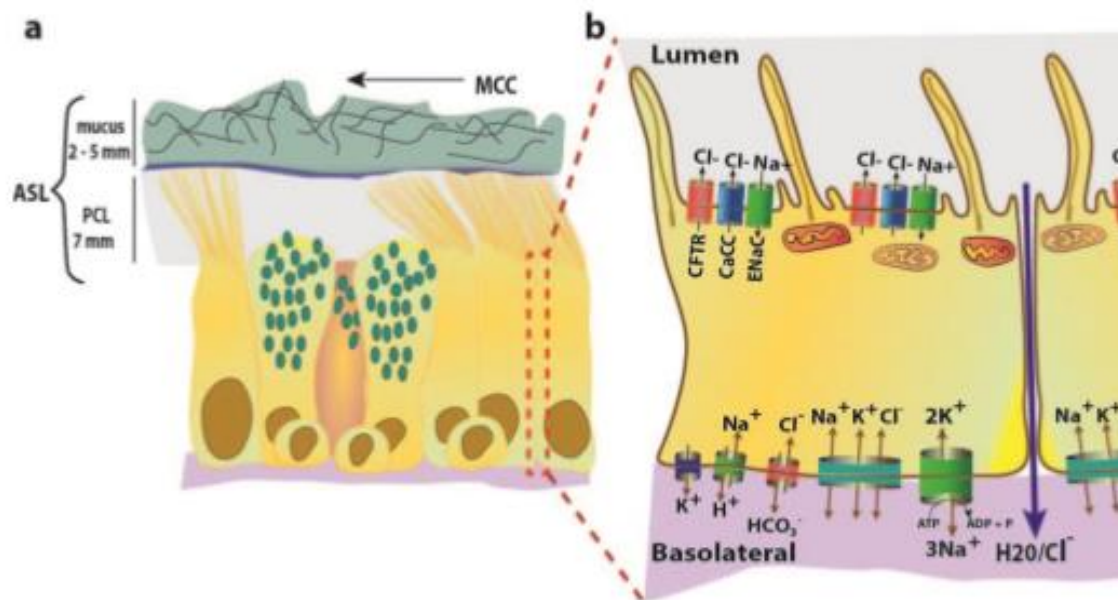


Figura 3: Representação dos componentes do Sistema Mucociliar

Um sistema mucociliar eficiente requer que os cílios interajam com uma camada de líquido periciliar (~ 7 mm) e que consigam propelir a camada de muco sobreposta (~ 2 a 5 mm). Uma fina camada de surfactante (a azul) pode estar presente. A hidratação desta camada de fluido que cobre a superfície das vias aéreas é mantida pelo transporte iónico transmembranar ativo das células epiteliais ciliadas.³

Após a secreção e hidratação das mucinas, uma fina camada de muco (2 a 5 μm de espessura) é formada, das vias aéreas superiores aos bronquíolos, para proteger o epitélio.³

Assim, a eficácia do sistema mucociliar depende da interação dos cílios com uma camada de fluido que cobre a superfície das vias aéreas, que inclui uma camada periciliar de baixa viscosidade, que lubrifica a superfície das vias aéreas e facilita o movimento ciliar; e uma camada de muco sobreposta, cuja função é aprisionar partículas inaladas. Pode incluir, ainda, uma camada de surfactante, que facilita a disseminação do muco sobre a superfície epitelial.³

5. Aspectos fisiopatológicos

O sistema mucociliar é um componente essencial do sistema respiratório, projetado para remover secreções saudáveis e patológicas das vias aéreas, constituindo um importante mecanismo de defesa primário contra partículas inaladas.⁴

Fundamentalmente, dois processos contribuem para a depuração mucociliar: a produção do muco e o seu transporte pelo movimento ciliar. Assim, o muco é secretado para as vias aéreas, aprisiona partículas inaladas, e transporta a matéria aprisionada das vias aéreas superiores para a faringe ou das vias aéreas inferiores até a glote, para ser posteriormente eliminada pelo trato gastrointestinal.⁴ Um mecanismo alternativo para a expulsão de muco das vias aéreas é a depuração através da tosse.¹² Embora a tosse contribua benéficamente para a depuração de muco em doenças de produção excessiva ou função ciliar prejudicada, também pode ser ela própria um sintoma.¹²

Num nariz saudável, mais de 80-90% das pequenas partículas (~10 µm) do ar inalado são aprisionadas na superfície da mucosa nasal e são transportadas pelo aparelho mucociliar para a faringe, sendo posteriormente deglutidas e eliminadas pelo trato gastrointestinal.¹³ O muco dos seios perinasais é direcionado para a cavidade nasal, onde passa para a nasofaringe posterior e, eventualmente, também é deglutido.¹⁰ É importante enfatizar que os seios perinasais das vias aéreas superiores são quase completamente dependentes da atividade dos cílios para a remoção do muco carregado de detritos.⁴ Este fenómeno suporta a alegação de que o epitélio nasal é primeiramente exposto e em maior extensão que o epitélio brônquico, a todos os agentes ambientais, incluindo agentes infecciosos, alérgenos e poluentes atmosféricos, protegendo assim as vias aéreas inferiores.¹³ Nas vias inferiores o gel mucoso é impulsionado numa direção proximal por meio de batimentos ciliares, limpando partículas inaladas e produtos químicos dissolvidos que podem danificar os pulmões.¹²

Desta forma, a eficácia do sistema de depuração mucociliar depende do normal funcionamento ciliar e composição do muco. Processos que comprometem este modo essencial de defesa tendem a resultar numa estase de secreções e eliminação deficiente de agentes patogénicos e, conseqüentemente, infecções sinopulmonares recorrentes.¹⁰

Existem duas principais razões pelas quais a depuração mucociliar pode estar prejudicada: **Disfunção ciliar (a) ou disfunção muco (b).**

a. Disfunção ciliar

Para ser eficaz no transporte de secreções, o sistema de depuração mucociliar deve exibir um movimento coeso de todas as células epiteliais ciliadas que revestem o trato respiratório, tanto superior como inferior.⁸

As condições que afetam diretamente o movimento dos cílios do trato respiratório são tradicionalmente divididas em discinesia ciliar primária e secundária.²

A disfunção ciliar pode, assim, ser primária, onde mutações genéticas resultam numa estrutura ou função ciliar anormal (como defeitos genéticos em proteínas centrais do axonema - *figura 3*) ou, mais comumente, secundária, que inclui uma variedade de defeitos adquiridos, decorrentes de estímulos ambientais (como poluentes aéreos e fumo do tabaco), infecciosos (virais ou bacterianos) ou inflamatórios, que desequilibram a normal motilidade ou coordenação ciliar.^{2,9}

Os defeitos ciliares adquiridos podem desenvolver-se imediatamente após uma agressão, ou no curso de doenças inflamatórias crónicas, podendo estes defeitos ciliares ser consequência ou causa da inflamação das vias aéreas.

Desta forma, para além de mutações genéticas, a inflamação e as infeções das vias aéreas são frequentemente responsáveis por distúrbios ciliares crónicos e persistentes.⁵

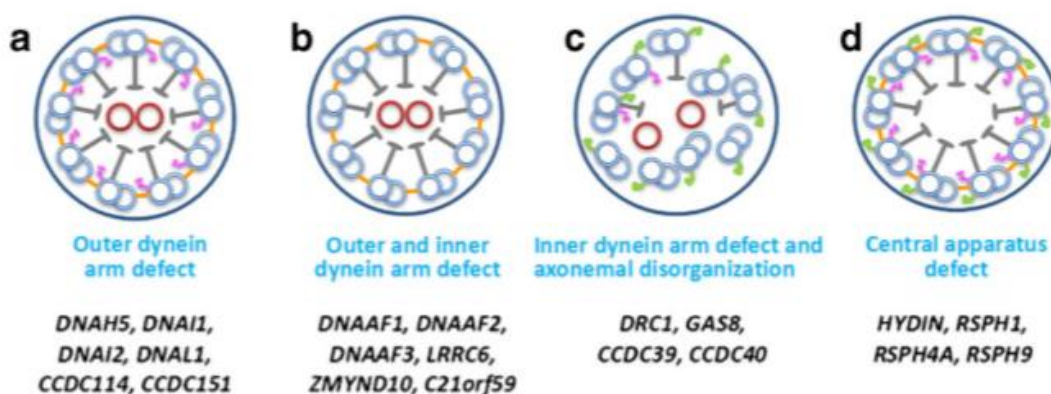


Figura 4: Ilustrações esquemáticas de defeitos ultraestruturais ciliares:

(a) defeitos no braço externo de dineína; (b) defeitos nos braços de dineína externos e internos; (c) defeitos no braço de dineína interno e desorganização do axonema; (d) defeito do aparelho central. Por baixo de cada categoria de defeitos ultraestruturais ciliares estão as mutações genéticas mais comuns.⁵

b. Disfunção muco

A conversão de muco saudável em patológico pode ocorrer por múltiplos mecanismos que alteram a sua hidratação ou constituintes bioquímicos; nomeadamente uma secreção anormal de sal e água e/ou um aumento da produção de mucinas.¹²

Uma hidratação adequada da superfície das vias aéreas, com muco contendo ~3% de sólidos é essencial para a depuração mucociliar normal.⁶ Se a camada de muco for muito espessa devido à hipersecreção de mucinas, ou se o muco for muito viscoso devido à desidratação, então a taxa de depuração mucociliar diminui porque os cílios não são capazes de bater adequadamente.³

A desidratação da superfície das vias aéreas leva, em proporção, a uma concentração aumentada de mucinas secretadas (*MUC5AC* e *MUC5B*) e, por sua vez, a um aumento da pressão osmótica gerada pela camada de muco que recobre os cílios. Esta hiperconcentração do muco pode ser também causada pela hipersecreção de mucinas, frequentemente desencadeada por estímulos libertados em situações de inflamação crónica das vias aéreas. Acima de um limiar crítico ($\geq 6\%$ de sólidos), a pressão osmótica da camada muco excede a pressão osmótica da camada periciliar subjacente resultando numa compressão progressiva dos cílios, diminuição da velocidade de transporte ciliar e, numa última fase, a uma completa estase do muco e adesão à superfície das vias aéreas.⁶

Desta forma, a diminuição da camada periciliar, faz com que os cílios fiquem comprimidos pela camada de muco, impedindo o seu movimento. Se a camada periciliar ficar cada vez mais fina, as glicoproteínas da mucina do muco vão ligar-se ao glicocálice epitelial, impedindo tanto, a depuração ciliar, como a tosse, que é o principal mecanismo alternativo de depuração das vias aéreas.²

Em suma, a acumulação de muco nas vias aéreas resulta da combinação de superprodução e diminuição da depuração, e se esta for persistente pode levar a infecção e inflamação das vias aéreas, e proporcionar um ambiente propício para o crescimento microbiano.¹²

6. Disfunção do Sistema Mucociliar em Doenças

O sistema mucociliar é um dos principais mecanismos de defesa do trato respiratório, transportando bactérias, vírus e poluentes inalados, aprisionados na camada de muco, para fora das vias aéreas, através do movimento coordenado dos cílios.¹⁴

Quando este mecanismo é interrompido, resulta em doença clínica. As vias aéreas tornam-se vulneráveis a um ciclo vicioso de obstrução e infecção, resultando em má oxigenação tecidual com subsequente disfunção do transporte iónico induzido por hipoxia, o que apenas perpetua a progressão da doença.¹⁴

A maior parte do conhecimento actual sobre o funcionamento do sistema de depuração mucociliar é proveniente de estudos destinados a explorar a patogénese de doenças inflamatórias crónicas das vias aéreas.²

Por exemplo, estudos que abordam a Discinesia Ciliar Primária demonstraram nitidamente o papel chave da motilidade ciliar na depuração mucociliar, enquanto que estudos sobre a Fibrose Quística destacaram a relevância do transporte iónico e da hidratação das vias aéreas no transporte mucociliar.³

Distúrbios do sistema mucociliar são também um importante componente da fisiopatologia de doenças inflamatórias crónicas das vias aéreas superiores e inferiores frequentes, nomeadamente da Rinossinusite Crónica e da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, respectivamente. Nestas doenças os mecanismos que causam a redução da depuração mucociliar e a obstrução de muco nas vias aéreas são menos evidentes, mas quer estes distúrbios sejam consequência ou causa da inflamação, são cruciais para o desenvolvimento e progressão destas doenças.⁵

No entanto, na clínica, as alterações ciliares e o excesso de muco nas vias aéreas, com consequente disfunção do transporte mucociliar, tem sido frequentemente visto como um espectador, em vez de um importante actor nas doenças inflamatórias crónicas das vias aéreas.⁶

Pelo que é fundamental destacar o contributo da disfunção mucociliar nestas doenças, na medida em que um progresso significativo na compreensão dos mecanismos subjacentes à disfunção mucociliar e obstrução de muco nas vias aéreas, pode ser essencial para uma nova visão e abordagem destas doenças.

a. Discinesia Ciliar Primária (DCP)

Os cílios são estruturas celulares complexas da mucosa respiratória que desempenham um papel crítico na defesa das vias aéreas como propulsores do transporte mucociliar, que ao baterem de maneira coordenada, limpam as vias aéreas de agentes patogénicos e detritos ambientais aprisionados na camada de muco.⁹

A Discinesia Ciliar Primária (DCP) é uma doença rara, tipicamente autossómica recessiva, que afeta os cílios móveis de todo o corpo, resultando em disfunção ciliar e comprometimento do sistema de depuração mucociliar.⁵

É fenotípica e geneticamente uma condição heterogénea refletindo a complexidade molecular do axonema, onde mutações em diferentes genes podem causar defeitos no movimento ciliar.² O defeito ultraestrutural mais prevalente é a falta de braços externos de dineína no axonema ciliar.³

Até ao momento, mutações em mais de 35 genes foram associadas à DCP.⁵ As variantes genéticas podem afetar a frequência e/ou o padrão de batimento ciliar, e consequentemente comprometer a estrutura e a função ciliar, causando retenção de muco e agentes patogénicos no trato respiratório e levando a infeções crónicas das vias aéreas.²

Desta forma, devido ao comprometimento do sistema de depuração mucociliar, o muco e agentes patogénicos acumulam-se nas vias aéreas causando tosse e congestão nasal durante todo o ano, sinusite crónica, e infeções respiratórias inferiores recorrentes, levando a bronquiectasias. Para compensar o transporte mucociliar deficiente, os pacientes com DCP dependem quase totalmente da depuração da tosse para remover secreções das suas vias aéreas brônquicas.³

A Síndrome de Kartagener é a manifestação genética clássica, considerada um subgrupo da Discinesia Ciliar Primária, caracterizada pela tríade de sinusite crónica, situs inversus e bronquiectasia. A suspeita deste diagnóstico surge geralmente em crianças com episódios recorrentes de otites, sinusites, pneumonias e bronquiectasias, sendo confirmado pela avaliação da estrutura ciliar em microscopia eletrónica.¹⁰

Em suma, a Discinesia Ciliar Primária é um exemplo de doença genética que afeta a biogénese e a atividade adequada dos cílios, resultando em alterações no transporte mucociliar, e consequentemente em obstrução crónica do trato respiratório superior e inferior e infeções sinopulmonares recorrentes desde o nascimento, demonstrando o

importantíssimo papel desempenhado pelos cílios no sistema de defesa mucociliar das vias aéreas.

b. Fibrose Quística (FQ)

A Fibrose Quística é uma doença monogenética autossômica recessiva rara, causada por mutações no gene que codifica a síntese da proteína transmembranar CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) com funções de canal de cloreto, levando a um defeito congénito da depuração de muco.⁶

A perda da função do CFTR resulta numa secreção deficiente de cloreto e bicarbonato e desregulação do canal de sódio epitelial, com absorção excessiva de sódio na membrana apical da célula.¹¹ A redução da secreção de cloreto e aumento da absorção de sódio, resultam num insuficiente líquido luminal nas vias aéreas. Adicionalmente, a redução da secreção de bicarbonato pode resultar numa reticulação excessiva de mucina por uma ligação cruzada com o cálcio.¹²

O movimento da água intracelular do endotélio para a camada de muco extracelular é um processo osmótico que segue as concentrações de eletrólitos. Portanto, os pacientes com defeitos no transporte de cloreto de sódio desenvolvem um muco anormalmente viscoso, e as suas células caliciformes tornam-se ingurgitadas e distendidas.¹⁰

As principais consequências da disfunção do CFTR nas vias aéreas são a desidratação da camada de muco e a redução da altura da camada periciliar, particularmente em resposta a insultos infecciosos,¹² impedindo a depuração do muco quer pelo batimento ciliar quer pela tosse.²

Como referido anteriormente, a tosse pode, até certo ponto, substituir a depuração ciliar. Isto ajuda a explicar porque é que doenças em que apenas os cílios estão envolvidos, como a Discinesia Ciliar Primária, tendem a ser menos graves do que as causadas principalmente pela desidratação do muco, como por exemplo a Fibrose Quística, pois o aumento da viscosidade do muco compromete a limpeza quer ciliar quer pela tosse.²

Estes pacientes têm, assim, um comprometimento crítico do sistema mucociliar, resultando numa eliminação deficiente de muco, o que consequentemente cria um ciclo vicioso de infecção, inflamação e lesão, com o desenvolvimento de infecções sinopulmonares recorrentes graves.¹⁰

Estudos abordando a Fibrose Quística demonstram assim o importante papel da desidratação da superfície das vias aéreas (hiperconcentração do muco) na patogénese da disfunção mucociliar e obstrução de muco das vias aéreas.⁶

c. Rinossinusite crónica (CRS)

A Rinossinusite Crónica é caracterizada pela inflamação crónica da mucosa do nariz e dos seios perinasais, clinicamente associada a obstrução/congestão nasal, rinorreia anterior/posterior, dor/pressão facial, e redução/perda de olfacto, que persiste durante pelo menos 12 semanas. Constitui uma das afecções mais prevalentes das vias aéreas superiores, com elevada morbilidade e impacto na qualidade de vida dos doentes.^{13,15}

A Rinossinusite Crónica é conhecida por ter uma natureza complexa e heterogénea, devido à sua fisiopatologia subjacente, desenvolvendo-se como resultado de processos inflamatórios complexos que são impulsionados pela interação de múltiplos fatores ambientais e genéticos.¹⁵

Embora múltiplas causas contribuam para o desenvolvimento da Rinossinusite Crónica, uma sequela patofisiológica comum fundamental é a depuração mucociliar sinonasal ineficaz devido ao comprometimento do epitélio, cílios e/ou muco, resultando em estase das secreções nasossinusais e subsequente infecção crónica e/ou inflamação persistente.¹⁰

É importante enfatizar que os seios perinasais são quase totalmente dependentes da atividade dos cílios para a remoção do muco carregado de detritos, o que destaca o papel particularmente importante deste sistema para o normal funcionamento das vias aéreas superiores.⁴

Na Rinossinusite Crónica o epitélio encontra-se estrutural e funcionalmente anormal. As principais alterações histopatológicas incluem hiperplasia de células caliciformes com produção excessiva de muco e anormalidades na arquitetura e função dos cílios, incluindo perda ciliar,¹³ justificando a diminuição acentuada da depuração mucociliar nasossinusal evidenciada nos pacientes com rinossinusite crónica.⁹

Estes distúrbios do sistema de depuração mucociliar podem ser consequência ou a causa da inflamação das vias aéreas.⁵ Os mecanismos patogénicos que causam o processo inicial e sustentam a inflamação anormal não estão totalmente esclarecidos. Estudos

futuros neste âmbito podem ajudar a adquirir o conhecimento necessário para melhorar a prevenção, diagnóstico e tratamento da Rinossinusite Crónica.

A melhor elaboração do papel de cada componente essencial do sistema mucociliar pode ajudar a identificar alvos terapêuticos para melhorar a eficácia da depuração, podendo ser um complemento do tratamento contemporâneo da doença.

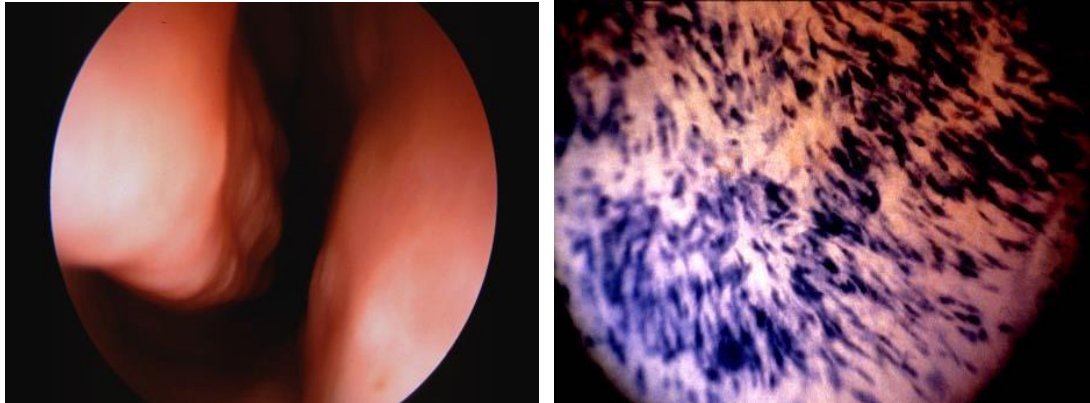


Figura 5: Mucosa nasal normal.

Actualmente é possível visualizar “in vivo” e “in situ” o epitélio ciliado da fossa nasal através da endoscopia de contacto. Corando previamente a mucosa com azul de metileno, o endoscópio de contacto permite visualizar as células e as redes microvasculares sub-epiteliais. - *Imagens cedidas pela Clínica Universitária de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Lisboa*

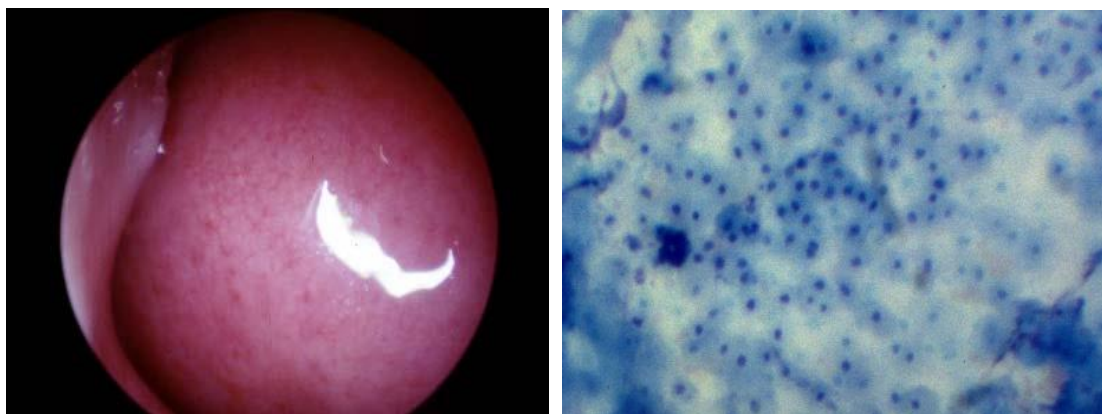


Figura 6: Mucosa de Rinite crónica.

A endoscopia de contacto permite observar que o epitélio ciliado do corneto inferior sofreu uma metaplasia e foi substituído por epitélio pavimentoso. - *Imagens cedidas pela Clínica Universitária de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Lisboa*

d. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica é uma doença respiratória caracterizada por uma limitação, geralmente progressiva e não totalmente reversível, do fluxo aéreo, associada a uma resposta inflamatória crónica das vias aéreas e pulmão a gases e partículas nocivas inaladas.⁸

O principal factor de risco é o tabagismo. As manifestações clínicas mais frequentemente associadas são tosse e produção de expectoração, dispnéia com o esforço e infecções respiratórias de repetição. A DPOC é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, resultando numa vasta carga económica e social, que continua a aumentar.⁸

Uma depuração mucociliar prejudicada também é observada em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, constituindo um factor importante na sua patogénese.²

A obstrução das pequenas vias aéreas por muco é característico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, estando relacionada com mudanças na expressão genética das mucinas; aumento do número e do tamanho das células caliciformes; e expansão das glândulas submucosas.¹² A hiperplasia e metaplasia das células caliciformes e o aumento das glândulas submucosas, levando à hipersecreção de mucina, resultam num aumento da quantidade e viscosidade do muco.²

Na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica os cílios estão sobrecarregados com secreções, mas também podem ser anormais em termos de estrutura, por uma disfunção secundária ao fumo do cigarro.³

A disfunção do sistema mucociliar induzida pelo fumo do cigarro é complexa e incompletamente compreendida, mas envolve efeitos adversos na estrutura e função dos cílios, disfunção do canal CFTR e efeitos pró-inflamatórios que aumentam a produção de mucina, enquanto diminuem a hidratação do muco e a sua depuração.¹²

Desta forma, na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica a disfunção do sistema mucociliar relacionada com o fumo do cigarro, com consequente redução da depuração ciliar, de uma maior quantidade de muco anormalmente viscoso, tem consequências deletérias na saúde das vias aéreas como estase de muco e infecção recorrente das vias aéreas inferiores, o que por sua vez leva a inflamação e fibrose.¹²

	Discinesia Ciliar primária (DCP)	Fibrose Quística (FQ)	Rinossinusite Crónica (RSC)	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)
Etiologia	-Defeitos genéticos em genes relacionados com a estrutura ou movimento ciliar	-Defeito genético no gene que codifica o canal de cloro CFTR	-Doença multifatorial, resultando de uma interação de factores ambientais e genéticos -Inflamação crónica das vias aéreas superiores	-Doença multifatorial -Tabagismo é a causa mais comum -Inflamação crónica das vias aéreas inferiores
Disfunção Sistema Mucociliar	-Dismotilidade ou Imobilidade ciliar	-Desidratação do muco das vias aéreas levando a um aumento da viscosidade do muco -Diminuição da camada periciliar comprometendo o movimento ciliar	-Hiperplasia de células caliciformes com produção excessiva de muco, anormalidades na arquitetura dos cílios e função	-Metaplasia de células caliciformes e hiperplasia das glândulas submucosas levando à hipersecreção de mucina, resultando num aumento da quantidade e viscosidade do muco -Disfunção ciliar por sobrecarga de secreções e alteração da estrutura induzida pelo tabaco

Tabela 1: Principais Disfunções do Sistema Mucociliar na Discinesia Ciliar Primária (DCP), Fibrose Quística (FQ), Rinossinusite Crónica (RSC) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

7. Conclusão

O sistema mucociliar é um importante mecanismo de defesa das vias aéreas, protegendo-as aprisionando agentes patogénicos inalados na camada de muco da superfície epitelial, e impulsionando esse muco para fora das vias aéreas, através do movimento coordenado dos cílios.¹⁴

O funcionamento normal do sistema mucociliar depende de dois componentes igualmente importantes: a composição do muco e o seu transporte pela ação ciliar; factores por sua vez dependentes do movimento ciliar coordenado, hidratação adequada do fluido que recobre a superfície das vias aéreas e viscosidade do muco.¹⁴

A interrupção de qualquer um destes componentes-chave, independentemente da etiologia resultar de mutações genéticas, insultos ambientais ou de patologia subjacente, leva ao comprometimento do sistema mucociliar, resultando, em obstrução e eliminação deficiente de agentes patogénicos e, consequentemente, infecções recorrentes das vias aéreas.¹⁴

Um sistema mucociliar disfuncional é um processo fisiopatológico subjacente a várias doenças crónicas das vias aéreas caracterizadas por inflamação e infecção, incluindo doenças genéticas raras como Discinesia Ciliar Primária e Fibrose Quística; bem como doenças frequentes e complexas, nomeadamente Rinossinusite Crónica e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.⁵

Apesar da alta prevalência e impacto deletério da disfunção mucociliar e obstrução de muco num amplo espectro de doenças inflamatórias crónicas das vias aéreas, os mecanismos subjacentes a estes distúrbios e as suas consequências patogénicas têm recebido relativamente pouca atenção, permanecendo incompletamente esclarecidos.⁸

Na clínica, as alterações ciliares e/ou excesso de muco nas vias aéreas têm sido frequentemente vistos como espectadores, em vez de importantes actores nas doenças inflamatórias crónicas das vias aéreas.⁸

Nesta revisão, verificamos que houve um progresso significativo na compreensão dos mecanismos subjacentes à disfunção mucociliar e obstrução de muco das vias aéreas, no entanto mais conhecimento dentro deste campo, com investigação da função e estrutura do sistema mucociliar das vias aéreas pode levar a uma melhor compreensão dos mecanismos destas doenças e ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

8. Agradecimentos

Em primeiro lugar, um agradecimento muito especial e sentido ao Professor Doutor Óscar Dias, por tão amavelmente ter aceitado a realização da minha tese de mestrado em otorrinolaringologia, pela sua dedicação ao ensino e, essencialmente, por acreditar nos seus alunos. O meu também grande agradecimento ao Dr. Marco Simão pela sua inestimável orientação e disponibilidade, ao longo de todo este trabalho.

Aos meus colegas e amigos que sempre me acompanharam, e comigo, durante 6 anos, percorreram este caminho, crescemos juntos e não só a nível académico.

Aos meus pais e ao meu irmão que, incondicionalmente, sempre me apoiaram e acreditaram em mim.

Sem a ajuda de todos nada disto seria possível, o meu muito obrigada.

9. Bibliografia

1. Skoner DP, Editor S. Nasal Mucociliary Clearance in Adenoid Hypertrophy and Otitis Media with Effusion. 2015;3-9.
2. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: Pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(3):171-177.
3. Bustamante-Marin XM, Ostrowski L e. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;9(4):1-10.
4. Cohen NA. Sinonasal Mucociliary Clearance in Health and Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(9):20-26.
5. Guan W jie, Peng Y, Zi X xue, et al. Motile Ciliary Disorders in Chronic Airway Inflammatory Diseases: Critical Target for Interventions. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(9).
6. Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, Mall MA. Airway mucus, inflammation and remodeling: emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):537-550.
7. Livraghi A, Randell SH. Cystic Fibrosis and Other Respiratory Diseases of Impaired. *Toxicol Pathol*. 2007;35:116-129.
8. Yaghi A, Dolovich MB. Airway Epithelial Cell Cilia and Obstructive Lung Disease. *Cells*. 2016;5(40):25-27.
9. Gudis D, Zhao KQ, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(1):1-6.
10. Antunes MB, Gudis DA, Cohen NA. Epithelium, Cilia and Mucus: Their Importance in Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin NA*. 2009;29(4):631-643.
11. Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins , Mucus , and Goblet Cells. *Chest*. 2017;154(1):1-8.
12. Fahy J V., Dickey BF. Airway Mucus Function and Dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233-2247.

13. Wang DY, Li Y, Yan Y, Li C, Shi L. Upper Airway Stem Cells: Understanding the Nose and Role for Future Cell Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(1):1-9.
14. Tipirneni KE, Grayson JW, Zhang S, et al. Assessment of acquired mucociliary clearance defects using micro-optical coherence tomography. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(9):920-925.
15. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(16):1805-1815.